

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>S91B3222PCT</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche Internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 99/ 02939</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>26/11/1999</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>30/11/1998</b>
Déposant <b>SYNT:EM (S.A.) et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN AGENT ANTI-CANCEREUX ET AU MOINS UN PEPTIDE**

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessin à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Express Mail Label No 37122886848

Date of Depart: May 3 2001

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

BREESE, Pierre  
BREESE-MAJEROWICZ  
3, Avenue de l'Opéra  
75001 Paris  
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU  
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE  
INTERNATIONAL  
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition  
(jour/mois/année) 21.12.2000

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
S091B3222PCT

## NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.  
PCT/FR99/02939

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
26/11/1999

Date de priorité (jour/mois/année)  
30/11/1998

Déposant  
SYNT:EM (S.A.) et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international ..

Office européen des brevets  
D-80298 Munich  
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Gallego, A

Tél. +49 89 2399-8102



# TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire S091B3222PCT	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02939	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 30/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K47/48		
Déposant SYNT:EM (S.A.) et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 30/06/2000	Date d'achèvement du présent rapport 21.12.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Romano-Götsch, R N° de téléphone +49 89 2399 8874 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02939

## I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17.)*) :

### Description, pages:

1-4,6-18	version initiale			
5	reçue(s) le	08/12/2000	avec la lettre du	07/12/2000

### Revendications, N°:

1-6	reçue(s) le	08/12/2000	avec la lettre du	07/12/2000
-----	-------------	------------	-------------------	------------

### Dessins, feuilles:

1/5-5/5	version initiale
---------	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02939

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-6
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-6
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-6
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VI. Certain documents cités**

1. Certains documents publiés (règle 70.10)  
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

Il est fait référence aux documents suivants cités dans la demande ainsi que dans le rapport de recherche:

D1: WO-A-97 12912 (cité dans la demande à la p. 5)

D2 Derossi, D. et al., *Journal of Biological Chemistry*, **269(14)**, 1994, 10444-10450  
(cité dans la demande à la p. 5)

D3: WO-A-98 46250

D4: WO-A-99 07728 (équivalent à la demande de brevet français cité dans la demande à la p. 5)

V.

- i. Les documents D1 et D2 décrivent des peptides de formule (I) selon la demande et leur capacité à traverser les membranes cellulaires des cellules nerveuses. En particulier, le document D1, qui est considéré comme l'art antérieur le plus proche, décrit l'utilisation de ces mêmes peptides pour vectoriser des substances actives en diagnostic ou thérapie.

Le document D3 traite de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des cancers, comprenant un peptide qui inclut la séquence des peptides de formule (I) selon la demande (p. 156, Seq ID NO:34). La composition selon D3 peut comprendre un ultérieur agent anti-cancéreux (revendication 49).

Vue que ni D1 ni D2 ni D3 ne divulguent l'utilisation de ces mêmes peptides-vecteurs associés à un agent anti-cancéreux pour le traitement de cancers chimiorésistants comme selon la demande, l'objet des revendications 1 à 6 est nouveau par rapport à D1-D3 (Art 33(2) PCT).

- ii. Le problème technique à la base de la demande est celui de trouver des moyens efficaces pour le traitement des cancers chimiorésistants. Le problème technique est résolu dans la demande, par la mise au point d'une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'un agent anti-cancéreux est associé à un peptide capable de transporter l'agent anti-cancéreux dans les cellules cancéreuses résistantes à un traitement chimiothérapeutique.

Comme aucun des documents D1, D2 et D3 ne fournit aucune indication quant au fait que ces peptides associés à un agent anti-cancéreux peuvent être utilisés pour empêcher l'apparition d'une chimiorésistance vis-à-vis dudit agent, l'objet des revendications 1 à 6 est considéré comme inventif par rapport à D1-D3 (Art. 33 (3) PCT).

- VI. Le document D4 décrit les peptides linéaires, répondant à la formule (II) et (III) selon la demande, couplés à des agents anticancéreux et leur utilisation comme vecteurs jusqu'au niveau d'un organe atteint par le cancer.

Comme D4 ne décrit pas l'utilisation de ces mêmes peptides associés à des substances anticancéreuses pour empêcher l'apparition d'une chimiorésistance, le contenu de D4 ne semble pas affecter la nouveauté des revendications 1 à 6 de la présente demande.

Bien qu'aucun examen n'ait été effectué pour déterminer si la priorité de cette demande a été valablement revendiquée, la Demanderesse est déjà informée que le contenu de D4 ne semble pas remettre en question l'activité inventive de la présente demande.

- VIII. La Demanderesse est informé qu' un défaut de concordance entre la revendication 1 et la description (p. 6, ligne 18) est présent (Art. 6 PCT), ce défaut pouvant être supprimé à l'entrée en phase regionale.

Protégrines, tachyplésines et polyphémusines contiennent une forte proportion de résidus basiques (lysines et arginines) et possèdent quatre cystéines qui forment deux ponts disulfures parallèles. Ces trois familles de peptides présentent également des homologies avec certaines défensines et en particulier avec la défensine humaine NP-1 (Kokryakov, V. N. et al., 1993, Febs Let. 327, 231-236).

Ainsi, dans le cadre de ces travaux de recherche, la Demanderesse a découvert que la réduction irréversible de ces ponts disulfures permet d'obtenir des peptides linéaires, ayant la capacité de traverser rapidement les membranes des cellules de mammifères par un mécanisme passif ne faisant pas appel à un récepteur membranaire. Ces peptides linéaires sont non-toxiques et sans activité lytique, et en conséquence, ils constituent un nouveau système de vectorisation de substances actives dans les domaines thérapeutique ou diagnostic. Les travaux et résultats concernant ces peptides linéaires et leur utilisation comme vecteurs de substances actives sont décrits dans la demande de brevet français de la Demanderesse déposée le 12 Août 1998 sous le No. 97/10297.

Les peptides issus de la famille Antennapedia sont des dérivés du facteur de transcription de l'homéodomaine Antennapedia de la mouche drosophile et sont par exemple décrits dans les demandes de brevet internationales PCT publiées sous les No. WO91/18981 et WO97/12912. La séquence de ces peptides présente la particularité d'être hautement conservée dans toutes les homéoprotéines. Ces peptides sont composés de trois hélices alpha et sont capables de se transloquer au travers de la membrane cellulaire. Le plus petit fragment de l'homéodomaine capable de traverser les membranes est un peptide de 16 acides aminés (Prochiantz, 1996, Curr. Opin. In Neurob. 6, 629-634 ; Derossi et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 10444-10450).

FEUILLE MODIFIEE



## REVENDECATIONS

1) Utilisation d'un peptide répondant à l'une des formules (I), (II) ou (III) suivantes:

5  $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}$  (I)

dans laquelle formule (I), les résidus  $X_1$  à  $X_{16}$  sont des résidus d'acides aminés dont 6 à 10 d'entre-eux sont des acides aminés hydrophobes et  $X_6$  est le tryptophane,

BXXBXXXXBBBXXXXXXB (II)

10 BXXBXXXXBXXXXBXXB (III),

dans lesquelles formules (II) et (III) :

- les groupes B, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé dont la chaîne latérale porte un groupement basique, et

15 - les groupes X, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé aliphatique ou aromatique,

ou lesdits peptides de formules (I), (II), (III) sous forme rétro, constitués d'acides aminés de configuration D et/ou L, ou un fragment de ceux-ci constitué d'une séquence d'au moins 5 et de préférence d'au moins 7 acides aminés successifs des peptides de formules (I), (II) ou (III),

20 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou la prévention de cancers chimiorésistants, ledit peptide étant associé dans le médicament avec au moins un agent anticancéreux pour vectoriser cet agent jusqu'à des cellules cancéreuses et empêcher l'expression de résistance desdites cellules vis-à-vis dudit agent.

30

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que dans le peptide de formule (I), les acides aminés hydrophobes sont l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la proline, la phénylalanine, le tryptophane, la tyrosine et la méthionine, et les autres acides aminés sont des acides aminés :

35

- non-hydrophobes qui peuvent être des acides aminés non polaires comme la glycine, ou polaires comme la

sérine, la thréonine, la cystéine, l'asparagine, la glutamine, ou

- 5                   - acides (acide aspartique ou glutamique), ou  
                  - basiques (lysine, arginine ou histidine), ou  
                  - une association d'acides aminés de ces trois catégories.

10                   3) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le peptide de formule (I) comprend 6 acides aminés hydrophobes et 10 acides aminés non-hydrophobes.

15                   4) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que dans les peptides de formule (II) ou (III) :

- B est choisi parmi l'arginine, la lysine, l'acide diaminoacétique, l'acide diaminobutyrique, l'acide diaminopropionique, l'ornithine, et  
20                   - X est choisi parmi la glycine, l'alanine, la valine, la norleucine, l'isoleucine, la leucine, la cystéine, la cystéine<sup>AcM</sup>, la penicillamine, la méthionine, le serine, la thréonine, l'asparagine, la glutamine, la phénylalanine, l'histidine, le tryptophane, la tyrosine, la proline, l'Abu, l'acide amino-1-cyclohexane carboxylique,  
25                   l'Aib, la 2-aminotétraline carboxylique, la 4-bromophénylalanine, tert-Leucine, la 4-chlorophénylalanine, la bêta-cyclohexyalanine, la 3,4-dichlorophénylalanine, la 4-fluorophénylalanine, l'homoleucine, la bêta-homoleucine, l'homophénylalanine, la 4-méthylphénylalanine, la 1-naphtyalanine, la 2-naphtyalanine, la 4-nitrophénylalanine,  
30                   la 3-nitrotyrosine, la norvaline, la phénylglycine, la 3-pyridyalanine, la [2-thiényl]alanine.

35                   5) Utilisation d'un composé répondant à la formule (IV) suivante :

A (-)<sub>m</sub> (B)<sub>n</sub> (IV)  
dans laquelle :

- A représente un peptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4,

- B représente un agent anti-cancéreux,

- n est 1 ou plus, et de préférence jusqu'à 10  
5 avantageusement jusqu'à 5,

-  $(-)_m$  représente la liaison, entre A et B, où m est 1 ou plus, et de préférence jusqu'à 10 avantageusement jusqu'à 5,

10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou la prévention de cancers chimiorésistants, ledit peptide étant associé dans le médicament avec au moins un agent anticancéreux pour vectoriser cet agent jusqu'à des cellules cancéreuses et empêcher l'expression de résistance desdites cellules vis-à-vis dudit agent.

15 6) Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que dans la formule (IV) la liaison  $(-)_m$  entre A et B est une liaison covalente, hydrophobe ou ionique, clivable ou non-clivable dans les milieux  
20 physiologiques ou à l'intérieur de la cellules, ou mélange de celles-ci.

5060  
**Translation**

## PATENT COOPERATION TREATY

**PCT****INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference S91B3222PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02939	International filing date (day/month/year) 26 November 1999 (26.11.99)	Priority date (day/month/year) 30 November 1998 (30.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/48		
Applicant SYNT:EM (S.A.)		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 30 June 2000 (30.06.00)	Date of completion of this report 21 December 2000 (21.12.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02939

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-4, 6-18, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 5, filed with the letter of 07 December 2000 (07.12.2000)
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-6, filed with the letter of 07 December 2000 (07.12.2000)
- ☒ the drawings:  
pages 1/5-5/5, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 99/02939

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents cited in the application and in the search report:

D1: WO-A-97/12912 (cited on page 5 of the application)

D2: Derossi, D. et al., *Journal of Biological Chemistry*, **269(14)**, 1994, 10444-10450 (cited on page 5 of the application)

D3: WO-A-98/46250

D4: WO-A-99/07728 (equivalent to the French patent application cited on page 5 of the application)

- (i) Documents D1 and D2 describe peptides of formula (I) according to the application, and the ability thereof to cross nerve cell membranes.

In particular, document D1, which is considered to be the closest prior art, describes the use of said peptides for vectoring diagnostically or therapeutically active substances.

Document D3 relates to pharmaceutical compositions for treating cancer, including a peptide that comprises the peptide sequence of formula (I) according to the application (page 156, SEQ ID NO.

34). The composition according to D3 can also include an additional anti-cancer agent (claim 49).

Since none of D1, D2 and D3 discloses the use of the same vector peptides in combination with an anti-cancer agent for treating chemoresistant cancer according to the application, the subject matter of claims 1 to 6 is novel over D1 to D3 (PCT Article 33(2)).

- (ii) The technical problem forming the basis for the application is that of finding effective means for treating chemoresistant cancer.

The technical problem is solved in the application by the development of a pharmaceutical composition characterised in that an anti-cancer agent is combined with a peptide capable of delivering the anti-cancer agent into cancer cells that are resistant to chemotherapeutical treatment.

Since none of documents D1, D2 and D3 provides any indication of the fact that said peptides combined with an anti-cancer agent can be used to prevent the occurrence of chemoresistance to said agent, the subject matter of claims 1 to 6 is considered to be inventive in the light of D1 to D3 (PCT Article 33(3)).

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02939

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No.  
Patent No.

Publication date  
(day/month/year)

Filing date  
(day/month/year)

Priority date (valid claim)  
(day/month/year)

See Supplemental Box

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure  
(day/month/year)

Date of written disclosure  
referring to non-written disclosure  
(day/month/year)



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 99/02939

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.2

Document D4 describes straight peptides having formulae (II) and (III) according to the application, coupled to anti-cancer agents, and the use thereof as vectors into a cancer-affected organ.

Since D4 does not describe the use of said peptides in combination with anti-cancer substances for preventing the occurrence of chemoresistance, the content of D4 does not appear to affect the novelty of claims 1 to 6 of the present application.

Although no examination has been carried out to determine whether the priority of the present application has been validly claimed, the applicant is hereby informed that the content of D4 does not appear to deprive the present application of an inventive step.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 99/02939

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The applicant is informed that there is an inconsistency between claim 1 and the description (page 6, line 18) (PCT Article 6), and that this inconsistency may be resolved at the time of entry into the regional phase.

CLAIMS

1) Utilisation of a peptide in compliance with one of the following formulae (I), (II) or (III):

X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>

(I)

- 5        wherein formula (I), the residues X<sub>1</sub> to X<sub>16</sub> are amino acid residues, 6 to 10 of which are hydrophobic amino acids and X<sub>6</sub> is tryptophan,

BXXBXXXXBBBXXXXXXB (II)

BXXXXBXXBXXXXBBXB (III),

- 10        wherein formulas (II) and (III):

- the identical or different B groups represent an amino acid residue in which the lateral chain comprises a basic group, and

- 15        - the identical or different X groups represent an aliphatic or aromatic amino acid residue,

- where the retro form of said formula (I), (II), (III) peptides, composed of D and/or L configuration amino acids, or a fragment of said amino acids composed of a sequence of at least 5 and, preferentially, at least 7  
20        successive amino acids of formula (I), (II) or (III) peptides,

- for the preparation of a drug intended for the treatment and/or prevention of chemoresistant cancers, said peptide being associated in the drug with at least  
25        one anti-cancer agent to carry said agent to the cancerous cells and prevent the occurrence of resistance of said cells to said agent.

- 2) Utilisation according to claim 1, characterised in  
30        that in the formula (I) peptide, the hydrophobic amino

acids are alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, phenylalanine, tryptophan, tyrosine and methionine, and the other amino acids are:

- non-hydrophobic amino acids which may be non-polar amino acids such as glycine, or polar amino acids such as serine, threonine, cysteine, asparagine, glutamine, or
  - acidic amino acids (aspartic or glutamic acid), or
  - basic amino acids (lysine, arginine or histidine),
 or
- 10       - a combination of amino acids of these three categories.

3) Utilisation according to on any one of claims 1 or 2, characterised in that the formula (I) peptide comprises 6  
15 hydrophobic amino acids and 10 non-hydrophobic amino acids.

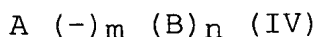
4) Utilisation according to claim 1, characterised in that in the formula (II) or (III) peptides:

20       - B is selected from arginine, lysine, diaminoacetic acid, diaminobutyric acid, diaminopropionic acid, ornithine, and

      - X is selected from glycine, alanine, valine, norleucine, isoleucine, leucine, cysteine, cysteine<sup>Acm</sup>,  
25 penicillamine, methionine, serine, threonine, asparagine, glutamine, phenylalanine, histidine, tryptophan, tyrosine, proline, Abu, carboxylic amino-1-cyclohexane acid, Aib, carboxylic 2-aminotetraline, 4-bromophenylalanine, tert-Leucine, 4-chlorophenylalanine,  
30 beta-cyclohexylalanine, 3,4-dichlorophenylalanine, 4-fluorophenylalanine, homoleucine, beta-homoleucine, homophenylalanine, 4-methylphenylalanine, 1-naphthylalanine,

2-naphthylalanine, 4-nitrophenylalanine, 3-nitrotyrosine, norvaline, phenylglycine, 3-pyridylalanine, [2-thienyl]alanine.

- 5 5) Utilisation of a compound complying with the following formula (IV):



where:

- A represents a peptide as defined in any one of  
10 claims 1 to 4,
- B represents an anti-cancer agent,
- n is 1 or more, preferably up to 10 and advantageously up to 5,
- $(-)_m$  represents the linker between A and B, where  
15 m is 1 or more, preferably up to 10 and advantageously up to 5,

for the preparation of a drug intended for the treatment and/or prevention of chemoresistant cancers, said peptide being associated in the drug with at least  
20 one anti-cancer agent to carry said agent to the cancerous cells and prevent the occurrence of resistance of said cells to said agent.

- 6) Utilisation according to claim 5, characterised in  
25 that, in formula (IV) the linker  $(-)_m$  between A and B is a covalent, hydrophobic or ionic bond, that may or may not be split in physiological media or inside the cell, or a combination of said bonds.

Express Mail Label No. EF 371228868 W

Date of Deposit: May 30, 2001

09/856940

531 Rec'd PCT 30 MAY 2001

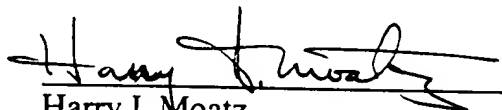
**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
BEFORE THE OFFICE OF ENROLLMENT AND DISCIPLINE**

**LIMITED RECOGNITION UNDER 37 CFR §10.9(b)**

Michel Morency is hereby given limited recognition under 37 CFR §10.9(b), as an employee of Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky & Popeo, P.C., to prepare and prosecute patent applications and to represent patent applicants wherein the patent applicants are clients of Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky & Popeo, P.C., and wherein a registered practitioner who is a member of Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky & Popeo, P.C. is the attorney or agent of record. This limited recognition shall expire on the date appearing below, or when whichever of the following events first occurs prior to the date appearing below: (i) Michel Morency ceases to lawfully reside in the United States; (ii) Michel Morency's employment with the Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky & Popeo, P.C., law firm ceases or is terminated; or (iii) Michel Morency ceases to remain or reside in the United States on an H-1B visa.

This document constitutes proof of such recognition. The original of this document is on file in the Office of Enrollment and Discipline of the U.S. Patent and Trademark Office.

**Expires: January 31, 2002**



Harry I. Moatz

Director of Enrollment and Discipline

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02939

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 99 07728 A (CALAS BERNARD ; GRASSY GERARD (FR); SYNT EM S A (FR); CHAVANIEU ALA) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application page 18, line 7 - line 21; claims	1-6
X	WO 97 12912 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ; CHASSAING GERARD (FR); PROCHIANTZ ALAIN (F) 10 April 1997 (1997-04-10) cited in the application page 2, line 23 - line 26	1-6
Y	page 3, line 24 - page 4, line 16; claims 1,6; table I	1-6

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2000

Date of mailing of the international search report

20/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Berte, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02939

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DEROSSI D. ET AL: "The third helix of the Antennapedia homeodomain translocates through biological membranes." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY., vol. 269, no. 14, 1994, pages 10444-10450, XP002114618 AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD., US ISSN: 0021-9258 cited in the application figure 2	1-6
A	WO 97 19954 A (ASTA MEDICA AG) 5 June 1997 (1997-06-05) claims	
Y	WO 98 46250 A (PIETRAS RICHARD J ; UNIV CALIFORNIA (US)) 22 October 1998 (1998-10-22) page 156, sequences 34 and 35 claims 1,49	1-6



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Initial International Application No

PCT/FR 99/02939

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907728	A	18-02-1999	FR 2767323 A AU 8988998 A	19-02-1999 01-03-1999
WO 9712912	A	10-04-1997	FR 2739621 A EP 0797589 A JP 10510557 T	11-04-1997 01-10-1997 13-10-1998
WO 9719954	A	05-06-1997	US 5843903 A AU 709539 B AU 7572296 A BR 9611647 A CA 2238574 A CN 1202903 A CZ 9801357 A EP 0863917 A NO 982252 A NZ 322054 A PL 326865 A SK 62898 A	01-12-1998 02-09-1999 19-06-1997 23-02-1999 05-06-1997 23-12-1998 14-10-1998 16-09-1998 15-05-1998 29-04-1999 26-10-1998 11-06-1999
WO 9846250	A	22-10-1998	AU 7127398 A	11-11-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Exposé Mondial Label No. 61 71 228 868 45  
Date de dépôt: 10 May 2000

Document Internationale No  
PCT/FR 99/02939

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

PTO/PCT Rec'd 30 MAY 2001

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 99 07728 A (CALAS BERNARD ; GRASSY GERARD (FR); SYNT EM S A (FR); CHAVANIEU ALA) 18 février 1999 (1999-02-18) cité dans la demande page 18, ligne 7 - ligne 21; revendications	1-6
X	WO 97 12912 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ; CHASSAING GERARD (FR); PROCHIANTZ ALAIN (F) 10 avril 1997 (1997-04-10) cité dans la demande	1-6
Y	page 2, ligne 23 - ligne 26 page 3, ligne 24 - page 4, ligne 16; revendications 1,6; tableau I	1-6
	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Berte, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. Internationale No  
PCT/SA 99/02939

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DEROSSI D. ET AL: "The third helix of the Antennapedia homeodomain translocates through biological membranes." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY., vol. 269, no. 14, 1994, pages 10444-10450, XP002114618 AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD., US ISSN: 0021-9258 cité dans la demande figure 2	1-6
A	WO 97 19954 A (ASTA MEDICA AG) 5 juin 1997 (1997-06-05) revendications	
Y	WO 98 46250 A (PIETRAS RICHARD J ; UNIV CALIFORNIA (US)) 22 octobre 1998 (1998-10-22) *page 156, séquences 34 et 35* revendications 1,49	1-6

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 99/02939

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9907728 A	18-02-1999	FR 2767323 A AU 8988998 A	19-02-1999 01-03-1999
WO 9712912 A	10-04-1997	FR 2739621 A EP 0797589 A JP 10510557 T	11-04-1997 01-10-1997 13-10-1998
WO 9719954 A	05-06-1997	US 5843903 A AU 709539 B AU 7572296 A BR 9611647 A CA 2238574 A CN 1202903 A CZ 9801357 A EP 0863917 A NO 982252 A NZ 322054 A PL 326865 A SK 62898 A	01-12-1998 02-09-1999 19-06-1997 23-02-1999 05-06-1997 23-12-1998 14-10-1998 16-09-1998 15-05-1998 29-04-1999 26-10-1998 11-06-1999
WO 9846250 A	22-10-1998	AU 7127398 A	11-11-1998